

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 대구 마리아약국 이인숙 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



티몰롤 점안액 투여 후 기침 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

- ❖ 나이·성별: 60세 여성
- ❖ 현재·과거 병력: N/A
- ❖ 진료 과목: 안과
- ❖ 투여 목적: 녹내장 치료 목적으로 추정
- ❖ 의심 약물: 코솝에스점안액 (dorzolamide/timolol)
- ❖ 병용 약물: 트라바탄점안액 (travoprost)
- ❖ 이상 사례: 기침
- ❖ 투약 시작일: 2016년경으로 추정
- ❖ 발현 시점: 정확한 정보는 없으나 투여하는 2년간 지속적으로 기침 증상을 겪음
- ❖ 조치 사항: 투여 중지
- ❖ 이상 사례 경과: 후유증 없이 회복
- ❖ 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고하였으며 전화 통화를 통해 경과에 대한 모니터링을 함 (코솝점안액 → 알파간피점안액 (brimonidine)으로 처방 변경)



이상사례 보고 상세 내용

60세 여성이 안과 진료 후 약 2년 간 코솝에스점안액(도르졸라미드/티몰롤)과 트라바탄점안액(트라보프로스트)를 투여하였습니다. 투여하는 동안 지속적으로 기침 증상이 나타났으며 감기라 생각하여 기침약을 먹기도 하였습니다. 2018년 11월에 상급종합병원 진료를 받았으며 기침 증상에 대해 문의하니 코솝점안액에 의한 기침일 가능성이 있다는 답변을 들었습니다. 이후 코솝점안액 투여를 중지하고 알파간피점안액(브리모니딘)으로 처방 변경하였으며 기침 증상은 사라졌습니다.

병용약물은 없었으며 건강기능식품으로 루테인, 비타민C, 오메가3를 복용하고 있었습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항
티몰롤 점안액 투여 후 기침 이상사례 발생

지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘상당히 확실함(probable)’으로 하였습니다.

코솝에스점안액은 탄산 탈수소효소 억제제인 dorzolamide와 비선택적 β 1 차단제인 timolol의 복합제로서 개방각 녹내장 환자 또는 베타차단제에 불충분하게 반응하는 고안압 환자의 증가된 안압 감소를 위해 사용됩니다.

점안제는 국소적으로 작용하지만 전신으로 흡수될 수 있으며 β 차단제의 전신 투여 시 발견되는 동일한 이상반응이 국소투여 시 나타날 수 있습니다. 따라서 β 차단제의 투여로



인해 증상이 악화될 수 있는 심부전 환자 또는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자의 경우 사용 시 주의를 기울여야 합니다.

Dorzolamide로 인해 sulfonamide제제 전신 투여 시 발견되는 이상반응과 동일한 반응이 나타날 수 있는데 드물게 ($\geq 1/10,000 - \leq 1/1,000$) 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 급성 간괴사 등이 이에 해당합니다.

코솝점안액에 대해서는 안압이 상승된 1,035명의 개방각 녹내장이나 고안압 환자에게서 안전성이 평가되었으며 환자의 약 5%가 이상반응 때문에 투약을 중단했습니다.

환자의 30%까지 나타난 가장 빈번한 이상반응으로는 쓴 맛, 신 맛, 특이한 맛 등의 미각 도착, 안구 작열감, 자통이 있었으며 5-15%의 환자에게서 결막충혈(conjunctival hyperemia), 시야흐림, 표재성 점상각막염, 눈의 가려움 등이 나타났습니다. 1-5%의 환자에서는 복통, 요통, 기관지염, 결막염, 기침, 어지럼, 눈의 건조 등이 나타난 바 있습니다.

특히 timoloI 점안제의 이상반응 중 호흡기계에서 (주로 기관지 질환을 앓고 있는 환자에게서) 기관지 경련, 호흡장애, 기침 등이 나타날 수 있습니다.



상세 사항

→ WHO-UMC 평가기준 ‘상당히 확실함(probable)’입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단했을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.

→ 1. WHO-UMC 평가기준 ‘상당히 확실함’입니다.
이 약물 외의 다른 요인이 없고, 약물 투약 중단 후 이상사례에서 회복되는 점을 고려할 때 ‘상당히 확실함’으로 평가합니다.

2. 허가사항에 의하면 코솝점안액 점안 후 1-5%에서 기침이 나타날 수 있습니다.

→ Mechanism of Action: Timolol maleate는 유의한 내인성 교감신경흥분작용, 직접적인 심근 강하 효과 또는 국소 마취(막의 안정화) 효과를 갖지 않는 β_1 , β_2 (비선택성) 교감신경성 수용체 차단제입니다.

1978년부터 사용되었으며 눈에 국소적으로 도포하였을 때 녹내장 동반 여부와 관계 없이 안압을 감소시키는 작용을



합니다. 안압 상승은 녹내장으로 인한 시야 결손의 주요 원인이 되며 안압이 높을수록 녹내장으로 인한 시야 결손 위험 및 시신경 손상 위험이 증가합니다.

대체로 timolol maleate 점안제 단회 투여 후 30분 이내에 안압의 감소가 나타납니다. 안압 감소의 최대 효과는 주로 투여 후 1-2시간 내에 나타나며 유의한 안압 감소 효과는 단회 투여 후 24시간까지 유지됩니다.

Timolol maleate 점안제의 안압 감소 기전은 명확히 알려진 바 없으나 사람에게서 방수유출검사법(tonography)과 형광광도법(fluorophotometry)으로 시험한 결과 주된 작용은 안방수(aqueous) 형성 감소와 관련이 있는 것으로 보입니다. 그러나 일부 연구에서는 방수유출률(outflow facility) 역시 다소 증가한 것으로 나타난 바 있습니다.

[“Istalol (timolol maleate) ophthalmic solution label”, FDA, accessed Dec. 17. 2018, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021516s005lbl.pdf]

→ 고혈압과 녹내장을 앓고 있는 76세 프랑스계 백인 여성 이 3개월 간 지속적인 기침을 하였으며 호흡 곤란이 심해졌다는 case report가 있었습니다. 환자는 녹내장 수술 후 timolol maleate 점안제를 사용하고 있었습니다.

증상이 처음 나타났을 때 기관지염으로 진단 받고 항생제 치료를 받았으나 나아지지 않았으며 다른 항생제 치료를 재



차 받았습니다. 이후 증상의 심각성으로 인해 응급실을 방문하였으며 환자는 timolol maleate 치료과 관련된 간질성 폐질환 진단을 받았습니다. 약물 투여 중단 및 corticosteroid 치료를 통해 증상은 급격히 개선되었습니다.

최근 연구에 의하면 timolol maleate는 CYP2D6에 의해 대사되며 CYP2D6의 poor metabolizers의 경우 체내 timolol 농도가 호흡기 및 심혈관계에 이상반응을 나타낼 정도로 높아질 수 있습니다(백인 5-10%, 아시아인 1-2%).

또한 경구 투여 약물은 간 초회 통과 효과를 통해 광범위하게 대사되는 반면 점안제는 누관(lacrimal ducts)를 통해 흡수되어 얼굴 및 눈의 혈관을 통해 전신에 작용할 수 있습니다.

[Hetain Patel, et al.(2015), Timolol-induced interstitial lung disease, Respir Med Case Rep. 2015; 15: 30–32.]

→ Timolol은 주로 녹내장 치료에 사용되는 점안제로서 모양체(ciliary body)의 β 교감신경성 수용체를 저해하여 cAMP(cyclic adenosine monophosphate)의 감소를 통해 안방수 생성을 감소시킵니다.

호흡기 관련 과거 병력 및 가족력이 없는 36세 남성이 개방각 녹내장 진단을 받고 brimonidine과 timolol 복합 점안제 투여 시작 후 3일째에 마른 기침을 호소하였으며 가슴



청진 시 양쪽에서 다수의 수포음이 나타났습니다. 환자는 호흡기의 불편으로 인해 nebulised salbutamol과 ipratropium bromide로 치료를 받았으나 다음 날 기침과 수포음이 더욱 심각해졌습니다. 환자는 timolol 투여를 중단하고 bimonidine(α_2 교감신경성 수용체 효능제) 단일제를 투여 하였으며 이후 증상은 개선되었고 이를 후 수포음은 완전히 사라졌습니다.

해당 case는 국소적인 β 차단제의 사용이 비천식(non-asthmatic) 환자에게서도 유의한 기관지 수축을 일으킬 수 있으므로 주의하여 사용해야 함을 시사해 줍니다.

[Satish Nayak, et al.(2016), Bronchoconstriction secondary to use of topical timolol in a non-asthmatic patient, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Vol 8, Issue 10, 2016 ISSN- 0975-1491]



WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
확실함 Certain	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal pharmacologically, pathologically ▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) ▷ 의약품의 재투여 시 양성반응 Rechallenge satisfactory, if necessary
상당히 확실함 Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal clinically reasonable ▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required
가능함 Possible	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
가능성 적음 Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) ▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations
평가 곤란 Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적정한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or ▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination
평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction ▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory ▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified